



Artículo especial

Nuevo estudio sobre la prevalencia de la EPOC en España: resumen del protocolo EPISCAN II, 10 años después de EPISCAN

Inmaculada Alfageme^a, Pilar de Lucas^b, Julio Ancochea^a, Marc Miravittles^d, Juan José Soler-Cataluña^e, Francisco García-Río^f, Ciro Casanova^g, José Miguel Rodríguez González-Moro^h, Borja G. Cosíoⁱ, Guadalupe Sánchez^j y Joan B. Soriano^{k,c,*}

^a Unidad de Gestión Clínica de Neumología, Hospital Universitario Virgen de Valme, Departamento de Medicina, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

^b Servicio de Neumología, Hospital General Gregorio Marañón, Madrid, España

^c Servicio de Neumología, Hospital Universitario La Princesa, Madrid, España

^d Servicio de Neumología, Hospital Universitari Vall d'Hebron-CIBERES, Barcelona, España

^e Servicio de Neumología, Hospital Arnau de Vilanova-Llíria, Valencia, España

^f Servicio de Neumología, Hospital Universitario La Paz-IdiPAZ-CIBERES, Madrid, España

^g Servicio de Neumología, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

^h Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Alcalá de Henares, Madrid, España

ⁱ Servicio de Neumología, Hospital Universitario Son Espases-IdiSBa-Ciberes, Palma de Mallorca, Baleares, España

^j Departamento Médico, GSK, Tres Cantos, Madrid, España

^k Consultor de Metodología e Investigación de SEPAR, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 27 de marzo de 2018

Aceptado el 17 de mayo de 2018

On-line el 7 de julio de 2018

Palabras clave:

EPISCAN

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
España

Espirometría

Guía Española de la EPOC

Prevalencia

R E S U M E N

Introducción: En 2007 el estudio EPISCAN actualizó los resultados de IBERPOC en 1997. Debido a los cambios demográficos y en la exposición a factores de riesgo, es importante actualizar los datos de prevalencia y determinantes de la EPOC de forma periódica. El presente artículo resume el protocolo y las herramientas de EPISCAN II.

Material y métodos: El objetivo principal de EPISCAN II es estimar la prevalencia de la EPOC en la población general residente en España de 40 años o más en las 17 comunidades autónomas. El tamaño muestral requiere 600 participantes (300 hombres y 300 mujeres) por centro, seleccionando a 10.200 participantes en visita corta (cuestionario más espirometría forzada posbroncodilatador) y de entre ellos a 800 (400 con EPOC y 400 sin EPOC) que también realizarán una visita larga (prueba de la marcha, sangre, difusión, pulsioximetría, bioimpedancia y TC de baja radiación).

Resultados: El primer participante se reclutó el 28 de febrero del 2017. A fecha de 22 de noviembre del 2017, contamos con un total de 3.581 participantes incluidos, de los cuales 422 ya han realizado la visita larga. Se estima que el trabajo de campo terminará alrededor de diciembre de 2018. La nueva información de imagen, biomarcadores y nuevas exposiciones, como el cigarrillo electrónico o contaminación ambiental, entre otros, permitirán una nueva cuantificación del problema de la EPOC.

Conclusiones: EPISCAN II actualizará la prevalencia y los determinantes de la EPOC en España y permitirá comparar resultados espirométricos y otros aspectos de la EPOC entre las 17 comunidades autónomas.

© 2018 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jbsoriano2@gmail.com (J.B. Soriano).

10 Years After EPISCAN: A New Study on the Prevalence of COPD in Spain — A Summary of the EPISCAN II Protocol

Keywords:

EPISCAN
Chronic Obstructive Pulmonary Disease
Spain
Spirometry
Guía Española de la EPOC
Prevalence

A B S T R A C T

Introduction: The EPISCAN study, published in 2007, was an update of the results of the 1997 IBERPOC study. Changes in demographics and exposure to risk factors demand the periodic update of prevalence and determining factors in COPD. This article is a summary of the protocol and tools used in EPISCAN II.

Materials and methods: The primary objective of EPISCAN II is to estimate the prevalence of COPD among the general population aged 40 years or more in the 17 autonomous communities of Spain. The sample size requires 600 participants (300 men and 300 women) per center, selected by screening 10,200 participants in a short visit (questionnaire plus forced post-bronchodilator spirometry). Of these, 800 (400 with COPD and 400 without COPD) will also perform a long visit (including a walking test, blood tests, determination of diffusion, pulse oximetry and bioimpedance, and low radiation CT).

Results: The first participant was recruited on 28 February 2017. As of 22 November 2017, a total of 3,581 participants had been included, of whom 422 had already performed the long visit. It is estimated that the field work will be completed by December 2018. The new imaging data, biomarkers, and information on new exposures, such as electronic cigarettes and environmental pollution, will help us re-quantify the burden of COPD.

Conclusions: EPISCAN II will provide updated information on prevalence and determinants of COPD in Spain, allowing for the comparison of spirometric results and other factors associated with COPD among the 17 autonomous communities.

© 2018 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una causa importante de morbimortalidad en España, con un elevado impacto económico, en parte debido a su infradiagnóstico que hace que la mayoría de los pacientes llegue a estadios avanzados de la enfermedad sin diagnóstico previo ni tratamientos adecuados. Actualmente, está ampliamente reconocido que la EPOC es un síndrome heterogéneo y complejo, con afectación pulmonar y extrapulmonar¹. En la práctica clínica, el diagnóstico de EPOC se fundamenta en la evaluación de la exposición al tabaco u otros gases nocivos, la presencia de síntomas respiratorios y la identificación de una limitación crónica al flujo aéreo, documentada mediante una espirometría posbroncodilatador. La gravedad de la limitación al flujo aéreo, medida por el porcentaje del FEV₁ posbroncodilatador con respecto a su valor predicho proporciona una información importante para optimizar el manejo de la enfermedad y establecer su gravedad^{1,2}.

El cribado de la EPOC debe considerarse en cualquier persona que presente los síntomas característicos de la enfermedad, además de una exposición a factores de riesgo, el más importante de los cuales es el tabaquismo³.

Dos estudios previos realizados en España, el IBERPOC y el EPISCAN, determinaron una prevalencia de la EPOC en la población general española de 40 a 69 años de un 9,1%⁴, y entre los 40 y 80 años del 10,2%⁵, respectivamente, con 10 años de diferencia. Otros estudios, como el PLATINO, estimaron prevalencias incluso superiores (14,3%) también en población mayor de 40 años pero en diferentes países de Latinoamérica^{6,7}. Pese a estas cifras, la EPOC sigue siendo una enfermedad con elevados índices de infradiagnóstico, con porcentajes del 78% en 1997 y del 73% en 2007 en España, teniendo como consecuencia que los diagnósticos se producen en estadios más avanzados, donde existe un mayor riesgo de exacerbaciones y mortalidad⁸.

Las estimaciones globales de mortalidad indicaban que la EPOC era la quinta causa de muerte en 1990, mientras que en 2010 ya se consideraba la tercera causa de mortalidad^{9,10}, por lo que un diagnóstico temprano es de vital importancia.

Por todo ello, se planteó realizar un nuevo estudio epidemiológico que actualice la prevalencia y los determinantes de la EPOC

en España, con representatividad de todas las comunidades autónomas (CC. AA.) y ampliando la valoración, no solamente al valor espirométrico, sino contemplando otras dimensiones más allá del pulmón, con cuestionarios de síntomas respiratorios y no respiratorios, una evaluación funcional más amplia y, en algunos casos, pruebas biológicas como marcadores inflamatorios y de imagen como la tomografía computarizada (TC) de baja radiación.

El objetivo principal de EPISCAN II es estimar la prevalencia de la EPOC en la población general residente en España mayor de 40 años de edad. Todos los objetivos secundarios se describen en la [tabla 1](#).

Pacientes y métodos

Diseño

Es un estudio observacional epidemiológico de base poblacional, transversal, multicéntrico y de ámbito nacional. Los participantes se seleccionarán a partir de la población general residente en España en los códigos postales más cercanos a los hospitales participantes. Los 19 centros hospitalarios participantes se seleccionaron abarcando todas las CC. AA. ([fig. 1](#)).

Los criterios de inclusión son los siguientes: varones o mujeres de 40 años o más, residentes en España y que no tengan dificultades físicas o cognitivas que les impidan la realización de alguna prueba del estudio. Serán contactados mediante una llamada telefónica realizada por una empresa especializada y, si aceptan, realizarán la visita corta en el centro hospitalario. El contenido de esta visita corta se recoge en la [tabla 2](#). En 12 centros, se realizarán también las visitas largas, cuyo contenido se recoge en la [tabla 3](#).

El esquema del estudio se muestra en la [figura 2](#). Según los resultados de la espirometría posbroncodilatador, la población en estudio se distribuirá en 2 cohortes: pacientes con EPOC (FEV₁/FVC < 0,7) e individuos no EPOC (FEV₁/FVC ≥ 0,7).

Selección de participantes

El muestreo del estudio se efectúa en 2 etapas y será realizado por una empresa externa (IPSOS) a partir de una preselección por los códigos postales más próximos a cada hospital. Se obtendrá un

Tabla 2
Listado de pruebas y procedimientos de la visita corta

Obtención del consentimiento informado
Información sociodemográfica
Espirometría basal y post-broncodilatador
Pulsioximetría
Cooximetría
Bioimpedancia
<i>Cuaderno del participante</i>
CAT
Escala HADS
Cuestionario YPAS
Cuestionario de la CECA
Cuestionario de exposición profesional
Mini-Mental (a los mayores de 60 años)
Test de Fagerström (a los fumadores activos)
Modelo de cesación tabáquica de Prochaska y DiClemente (solo en fumadores)

CAT: COPD Assessment Test; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; YPAS: Yale Physical Activity Survey; CECA: Comunidad Europea del Carbón y del Acero.

Tabla 3
Listado de pruebas y procedimientos de la visita larga

Capacidad de difusión
Prueba de la marcha de 6 min
Extracción de muestra de sangre venosa
TC de tórax de baja radiación

telefónica una encuesta breve de 12 preguntas acerca de la presencia de síntomas respiratorios como un requisito STROBE para estudios observacionales¹¹.

La población final de estudio estará formada por unos 10.200 participantes de 40 años o más. En cada centro se deberán incluir entre 300 y 600 participantes (150-300 hombres y 150-300 mujeres, dependiendo de que haya un centro o 2 en cada CC. AA.). Los participantes que finalmente acudan al hospital constituirán la muestra final del estudio. El estudio ha sido aprobado por el comité de ética de cada uno de los centros participantes, siendo el Hospital Universitario La Princesa el CEI de referencia. El protocolo EPISCAN II está

registrado en <https://clinicaltrials.gov> con el n.º NCT03028207 y en www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/205932.

Organización del estudio

Para la preparación y el asesoramiento se estableció un comité científico formado por 10 neumólogos y un epidemiólogo. El trabajo de campo está previsto que finalice en 2018. En cada uno de los hospitales participará un neumólogo como investigador principal del estudio y un equipo de colaboradores formado por médicos, personal de enfermería y coordinadores de investigación clínica. Las pruebas funcionales así como las analíticas se realizarán por médicos o personal de enfermería entrenado adecuadamente. La prueba de imagen se realizará en el propio centro o en otros centros siempre según protocolo establecido.

Variables y procedimientos

En el primer contacto telefónico por parte de una empresa externa, tras haber informado sobre la confidencialidad y protección de datos, si el individuo acepta responder, se le realizarán preguntas sobre personas que conviven con él, confirmación del código postal para asignarle el hospital del estudio más cercano, diagnósticos previos de enfermedades respiratorias (bronquitis crónica, enfisema, EPOC o asma), hábito tabáquico (fumador y número de cigarrillos, no fumador, exfumador y número de cigarrillos) y presencia de tos o expectoración. En el segundo contacto telefónico, realizado por parte del investigador desde el hospital, se les administrará una encuesta que contendrá preguntas sobre diagnóstico previo de enfermedades respiratorias, hábito tabáquico y explorará la presencia de otros síntomas relacionados con la EPOC. Durante la visita del estudio con el profesional sanitario, las variables que se recogerán proporcionarán un extenso perfil tanto de los individuos no EPOC que sean seleccionados para la realización de la visita del estudio como, sobre todo, de los participantes del grupo EPOC.

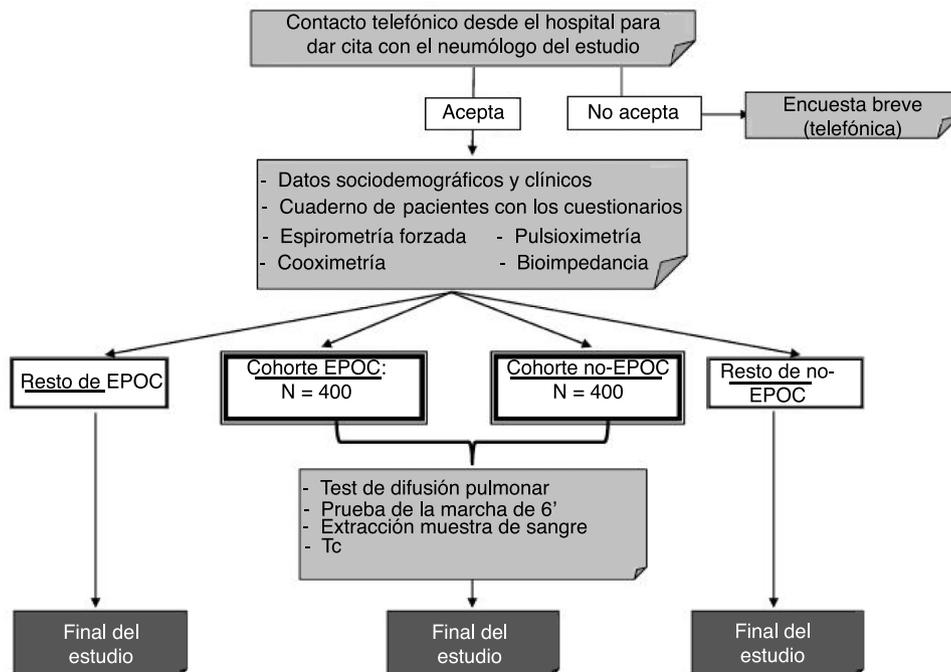


Figura 2. Esquema del estudio EPISCAN II.

Variables sociodemográficas (para toda la muestra)

Se recogerá información relativa a edad, sexo, nivel de estudios, condiciones familiares, peso y talla, y consumo de tabaco convencional (cigarrillo, pipa, puro) o bien a través de otro tipo de dispositivos (cigarrillo electrónico, tabaco de mascar, etc.).

Variables clínicas básicas para el total de la muestra

Se recogerá información básica acerca del estado de salud que incluirá: enfermedades concomitantes: índice de Charlson (19 comorbilidades)¹²; índice COTE (12 comorbilidades)¹³; diagnóstico previo de otras enfermedades respiratorias; presencia de exacerbaciones en el último año; presencia de disnea (escala del Medical Research Council modificada [mMRC]¹⁴, que indica el grado subjetivo de disnea valorando qué tareas habituales puede desarrollar el individuo sin que aparezca la disnea), y tratamiento actual para enfermedades respiratorias.

Pruebas médicas (para toda la muestra)

Espirometría: se realizará una espirometría forzada (Vyntus Spiro, Carefusion, Alemania) siguiendo las indicaciones de la SEPAR¹⁵.

Prueba de broncodilatación: la prueba se realizará mediante la inhalación de 400 µg de salbutamol. Según las guías de la ATS/ERS¹⁶, se consideran criterios de broncodilatación un incremento de la FVC o del FEV₁ > 200 ml y superior al 12% con respecto al valor basal.

Clasificación según criterio del límite inferior de la normalidad (LIN): clasificación que minimiza tanto los posibles falsos negativos según la clasificación espirométrica en la población relativamente más joven facilitando así la detección precoz de la EPOC, como los falsos positivos en la población de más edad debido a la disminución de los volúmenes pulmonares, especialmente en el FEV₁, relacionada con la edad y evitar así el sobrediagnóstico.

Pulsioximetría basal, mediante un equipo Pulsox 300i (Konica-Minolta, Japón).

Cooximetría: se determinará la fracción de monóxido de carbono en el aire espirado (Modelo MicroCO, Carefusion, Reino Unido).

Bioimpedancia: se medirá la composición corporal sobre la base de las propiedades eléctricas de los tejidos biológicos (SC240-MA, Tanita, Japón). Se recogerán: el porcentaje de masa libre de grasa, el porcentaje de masa grasa y el porcentaje de agua corporal.

Para una muestra en 12 centros preseleccionados de 400 EPOC y 400 no EPOC

Prueba de difusión pulmonar del CO por respiración única (Modelo MasterScreen difusión, Carefusion, Alemania): se recogerán los valores absolutos y porcentaje de capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) y de volumen alveolar, según las recomendaciones ATS/ERS¹⁷.

Parámetros inflamatorios: además de realizar una analítica de rutina, se determinarán distintos biomarcadores de inflamación, reparación y otros (tabla 4) en sangre venosa, tras recoger 20 ml de sangre de cada participante para determinar las concentraciones de alfa-1-antitripsina, proteína C reactiva, factor de crecimiento tumoral alfa, interleucinas 6 y 8, eosinófilos, fibrinógeno, albúmina, nitritos y nitratos. El procedimiento de recogida será estandarizado y cada centro debe mantener las muestras obtenidas a -80° C.

Prueba de la marcha de 6 min: se seguirán las indicaciones establecidas en las guías de la ATS para la prueba de la marcha de 6 min, con la variación de realizar una única caminata para no sobrecargar de pruebas a los participantes. Se medirán la distancia recorrida

Tabla 4

Listado inicial de biomarcadores en sangre a explorar en EPISCAN II

Hemograma (con hemoglobina, hematocrito, RDW y fórmula leucocitaria)
Bioquímica básica: perfil lipídico, HbA1c, PCR de alta sensibilidad
Alfa-1-antitripsina
Fibrinógeno
Albúmina
Procalcitonina
hs-ctnT (troponina de alta sensibilidad), troponina I, NT-proBNP (péptido natriurético NTPB)
IL-1β, IL-1RA, IL-8, IL-6, TNF-α, TNFR I y TNFR-II, IL-13, IL-17A, IL-6R
CCL26 (eotaxin-3), CCL17 (TARC), CCL18 (PARC), CCL2 (MCP-1), CCL4 (MIP-1β)
IFNγ
CXCL10 (IP-10), CXCL11 (I-TAC), CCL3 (MIP-1α), CCL13 (MCP-4)
CSF2 (GM-CSF), CCL5 (RANTES)
Amiloide sérica A1 (SAA)
Proteína D del surfactante (SFTPD)
Copeptina
Adiponectina
Cistatina C
Homocisteína CC-16
sRAGE
BAFF
p16 / 21
Ku70 / 80
TERF2
klotho total (Tklotho) y klotho soluble (Sklotho)
sirtuin-1
WNT-5a

en metros y el motivo de la parada, la frecuencia cardíaca inicial y final, y la saturación de oxihemoglobina (SpO₂) inicial y final. La sensación subjetiva de esfuerzo y sensación de fatiga de extremidades inferiores al final de la prueba se evaluarán con la escala Borg modificada¹⁸, que consta de 12 niveles numéricos de disnea.

TC: la adquisición de imágenes se realizará en inspiración, sin contraste y con baja radiación. Las imágenes obtenidas serán tratadas mediante un posprocesado semiautomático para determinación de porcentaje de enfisema, áreas de extensión, grosor de la vía aérea, diámetro de la arteria aorta frente al de la arteria pulmonar, atrapamiento aéreo, calcificaciones coronarias, bronquiectasias y fibrosis, entre otros parámetros de atenuación del parénquima pulmonar y grosor de la pared de las vías aéreas¹⁹⁻²².

Variables centradas en el paciente (para toda la muestra)

Cuestionario COPD Assessment Test (CAT)²³: cuestionario de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) desarrollado para evaluar el estado de salud de los pacientes con EPOC y validado en castellano para población española. Consta de una única dimensión con 8 ítems, cada uno de ellos con una escala de respuesta de 0 (ninguna limitación) a 5 (mucha limitación). Los ítems evalúan la intensidad de la tos, la presencia de mucosidad, la presión torácica, la disnea, la limitación en actividades domésticas, la limitación social y la limitación del sueño y la energía.

Escala hospitalaria de ansiedad y depresión (HADS)^{24,25}: escala genérica de ansiedad y depresión diseñada para evaluar estos 2 constructos en consultas externas hospitalarias no psiquiátricas y validada en población española. Se trata de una herramienta de 14 ítems de respuesta tipo Likert con valores del 0 al 3, que se agrupan en 2 subescalas de 7 ítems cada una, escala de ansiedad y escala de depresión.

Cuestionario de actividad física de Yale (YPAS)^{26,27}, validado en población española y en población de edad avanzada. Refleja el volumen, la frecuencia y la intensidad de la actividad física, expresada como equivalentes metabólicos (MET) de tarea, es decir, MET-h/semana, que permite estimar los efectos de la actividad física como un parámetro continuo incluso en los niveles más bajos de actividad como es previsible en la EPOC.

Cuestionario de la Comunidad Europea del Carbón y el Acero de síntomas respiratorios (versión validada al castellano)²⁸: consta de 6 secciones (tos y expectoración, disnea, silbidos y opresión intratorácica, crisis de asma y tratamiento [inhaladores, supositorios, medicamentos por vía oral o inyección]) y 26 ítems en total. Es el cuestionario de referencia para estudios epidemiológicos de prevalencia de síntomas respiratorios crónicos en población adulta.

Preguntas sobre exposición profesional: permitirán realizar una estimación semicuantitativa de la exposición laboral a polvos, gases o humos, entre otros, incluyendo humo de biomasa.

Cuestionario de estado mental Mini-Mental (versión adaptada y validada en español²⁹, del Mini-Mental State Examination)³⁰. Se trata de un test rápido de cribado de demencias y para el seguimiento evolutivo de las mismas. Proporciona un análisis breve y estandarizado del estado mental. Sus ítems exploran 5 áreas cognitivas: orientación, fijación, concentración y cálculo, memoria y lenguaje. Este cuestionario se administrará tan solo a los participantes de 60 o más años de edad.

Test de Fagerström^{31,32}: administrado a la población fumadora. Evalúa el nivel de la dependencia a la nicotina de los fumadores. Formado por 6 ítems con 2 o 4 opciones de respuesta. Aunque no existen puntos de corte estandarizados, los autores de la versión española han utilizado en diversas publicaciones una puntuación a partir de 6 para indicar una alta dependencia³³.

Fases de deshabituación de Prochaska³⁴: modelo que clasifica a los fumadores según su mayor o menor inclinación para realizar un intento serio de abandono del hábito tabáquico.

Cálculo del tamaño muestral

El objetivo principal del estudio, sobre el que se calcula el tamaño de la muestra, es conocer la prevalencia de EPOC en la población residente en España de 40 años o más. Según datos del Censo de Población y Viviendas de 2011 publicado por el Instituto Nacional de Estadística, esta franja asciende a 23.957.645 personas.

Teniendo en cuenta la prevalencia de EPOC del 10,2% hallada en el primer estudio EPISCAN, se estima, con una precisión de $\pm 0,6\%$ y un 10% de pérdidas, que el número necesario de individuos válidos a incluir en el estudio será de aproximadamente 10.200. De acuerdo con estos cálculos, se estima que el grupo de pacientes con diagnóstico de EPOC tras las pérdidas ascienda como mínimo a 936 individuos y los 8.244 sujetos restantes pertenecerán al grupo de población no EPOC.

Se ha establecido que la visita larga se realizará en 12 centros, por razones logísticas. Considerando un error alfa del 5% y una potencia del 80%, para la comparación de porcentajes entre 2 muestras de participantes, es decir, EPOC frente a no EPOC, el tamaño muestral de 400 sujetos por grupo sería suficiente para detectar un riesgo relativo de 1,25 o superior para la mayoría de comparaciones.

Análisis estadístico

Para la descripción de variables continuas se utilizará la media, desviación estándar, mínimo y máximo, y, en función de la distribución no gaussiana, de la variable analizada se presentarán también la mediana y sus cuartiles. Para la descripción de variables categóricas se utilizarán el número y el porcentaje de pacientes por categoría de respuesta.

Se utilizarán técnicas estadísticas para asegurar el cumplimiento de los supuestos estadísticos, previas a la realización de las pruebas paramétricas correspondientes para comparar medias y proporciones. En caso de que no se cumplan los supuestos establecidos, se utilizarán las pruebas no paramétricas correspondientes.

Los análisis comparativos se realizarán mediante la prueba de la *t* de Student de variables continuas, o su equivalente no paramétrico, dependiendo de las características inherentes a las variables recogidas, y la prueba de la *chi* al cuadrado al analizar variables de tipo categórico. En el caso de comparar más de 2 grupos se utilizará ANOVA. En las comparaciones post hoc, se utilizará la prueba de Bonferroni, basada en el estadístico *t* de Student. En todas las pruebas estadísticas realizadas con las variables de resultado se utilizará un nivel de significación estadística de 0,05.

Se considerarán evaluables todos los sujetos que acudan al centro hospitalario a realizar la visita del estudio y que dispongan de datos de espirometría, que es la variable principal del estudio. Los sujetos que no dispongan de valores espirométricos o maniobras válidas no se incluirán en el cómputo del cálculo de la prevalencia de EPOC.

La prevalencia de EPOC, con su intervalo de confianza del 95% se calculará de acuerdo con los criterios espirométricos tras broncodilatación, considerándose que un paciente presenta EPOC cuando su FEV₁/FVC obtenido en su espirometría posbroncodilatador sea inferior a 0,7. También se presentará la prevalencia por sexo y grupo de edad para el total de la muestra evaluada, y por CC. AA: Posteriormente, los pacientes del grupo EPOC se clasificarán según su gravedad según los criterios GesEPOC y GOLD 2017.

Adicionalmente, y con fines descriptivos, se determinará la prevalencia de EPOC, general y según grupos de edad y sexo en función del LIN, calculado como el quinto percentil de la distribución normal en una población sana, lo que permitirá realizar una comparativa de ambos criterios diagnósticos. Se utilizarán los valores de referencia de Global Lung Function Initiative (GLI)³⁵.

Se realizará un análisis descriptivo de las características sociodemográficas (edad, sexo, nivel de estudios, estado civil, tabaquismo) y de las variables clínicas (comorbilidades, exacerbaciones, disnea, otra sintomatología respiratoria, etc.) de la población de estudio. Se describirá el resultado de los parámetros antropométricos (peso, talla, índice de masa corporal), escala mMRC de disnea, espirometría, pulsioximetría y las pruebas complementarias realizadas (parámetros inflamatorios, prueba de imagen, prueba de la marcha, etc.), y de los cuestionarios cumplimentados por los participantes.

La descripción de las características de los participantes se realizará para el total de la muestra de estudio y estratificando según la presencia o no de diagnóstico de EPOC.

A nivel descriptivo, se compararán los resultados obtenidos en el presente estudio con los de estudios previos como IBERPOC o EPISCAN, para valorar las diferencias en la prevalencia de EPOC y su evolución en el tiempo. Las prevalencias se darán en global, por área, sexo y grupo de edad.

Para conocer el riesgo de presentar EPOC en función del sexo y la edad, así como de otras variables que pudieran estar relacionadas con esta enfermedad respiratoria, se realizará un análisis multivariante mediante regresión logística, tomando la presencia de EPOC como variable dependiente y la edad, el sexo, nivel de estudios, tabaquismo, comorbilidades y otras como variables independientes, ajustado por centro de procedencia.

Para evaluar el infradiagnóstico, se presentará una tabla 2 x 2 entre el conocimiento previo de la presencia o no de EPOC y el diagnóstico de EPOC en el estudio y se analizará la concordancia entre ambas variables mediante el índice Kappa y otros.

Se realizará una amplia evaluación de posibles comorbilidades, así como de la presencia y la prevalencia de enfermedades respiratorias específicas, tales como bronquitis crónica, enfisema, EPOC previa y asma.

Se describirá la CVRS según el cuestionario CAT, estratificando por diagnóstico de EPOC. Se compararán los índices de CVRS entre los 2 grupos del estudio.

Se valorará si el tratamiento recibido en la población con EPOC se adecua a la normativa vigente y se describirá la tasa de infratratamiento.

Entre los objetivos secundarios del estudio se describirá la prevalencia de tabaquismo y el uso de cigarrillo electrónico en población de 40 años o más en España y según sexo, así como la relación entre el diagnóstico de EPOC, el nivel de actividad física y el tabaquismo según cohortes del estudio.

En la subpoblación de sujetos fumadores, se describirá la puntuación obtenida en el test de Fagerström, así como la fase de deshabitación en la que se encuentran, según la valoración de Prochaska.

Por otro lado, se describirán los hallazgos de la TC realizada a una submuestra del estudio.

Discusión

Desde 2007, los datos sobre prevalencia de la EPOC en la población general en España son escasos. De hecho, desde el estudio EPISCAN, publicado en 2009, no se tiene constancia de ninguna publicación sobre prevalencia con una muestra amplia de pacientes en España, salvo un estudio realizado en las Islas Canarias (Gran Canaria y Tenerife), que mostró una prevalencia de EPOC del 7,3% (IC del 95%: 5,5–9,5), con un infradiagnóstico del 71,6% y un infratratamiento del 63,5%³⁶. Sin embargo, sí existen estudios que confirman el infradiagnóstico de EPOC por una estrategia de hallazgo de casos en poblaciones seleccionadas^{37,38}. Por estos motivos, se planteó el estudio EPISCAN II, con el objetivo principal de actualizar los datos del primer estudio EPISCAN a 2017.

Aprovechando la amplia muestra de individuos con EPOC que se espera evaluar en este estudio, se plantea de forma secundaria describir el nivel de actividad física según la gravedad de la EPOC, así como realizar una descripción y análisis de diversos aspectos asociados a esta enfermedad, como son la presencia de ansiedad o depresión, por ser síntomas frecuentes en la EPOC pero escasamente diagnosticados y con tasas de prevalencia variables³⁹, y que ofrecen una novedad respecto al primer estudio. También en este estudio se evaluará el impacto de la EPOC en síntomas y CVRS, que ya fueron evaluados en 2007, donde los resultados mostraron una importante afectación debida al alto nivel de discapacidad que produce la EPOC a causa de los síntomas y de la disminución de la capacidad física⁴⁰, y ahora además se usará el cuestionario CAT. El deterioro de la CVRS constituye un marcador importante en estos pacientes puesto que refleja el impacto que tiene la enfermedad en sus vidas y porque aporta información complementaria a la valoración clínica respiratoria, que puede ser de utilidad añadida en el manejo y evaluación de los pacientes con EPOC. Las dimensiones relacionadas con el sueño, la movilidad y la función física de la CVRS aparecen como las más afectadas en la mayoría de estudios, limitadas en gran parte por la presencia de disnea⁴¹; además, la función física y las actividades sociales son aspectos que tienden a empeorar cuanto más grave es la EPOC según la clasificación GOLD⁴².

La espirometría se realizará según las recomendaciones ATS/ERS¹⁶, con verificación diaria del equipo mediante una jeringa certificada de 3 l y utilizando un filtro antibacteriano desechable. Se considerará que las maniobras obtenidas son aceptables cuando el volumen de extrapolación retrógrado sea menor de 0,15 l, o del 5% de la FVC, la duración de la espiración alcance al menos 6 s y la finalización de la misma genere un cambio de volumen inferior a 0,025 l durante al menos 1 s^{15,16}. Tanto la aceptabilidad como la repetibilidad de las espirometrías pre y posbroncodilatador serán clasificadas según su nivel de calidad (2). Para el presente análisis, solo se aceptarán las pruebas de calidad A (3 maniobras aceptables y con una diferencia entre los 2 mejores FVC y FEV₁ igual o inferior

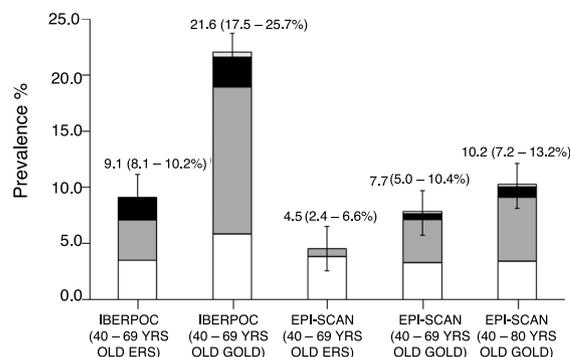


Figura 3. Cambios en la prevalencia de EPOC entre IBERPOC (1997) y EPISCAN (2007) según diferentes criterios espirométricos. Reproducido con permiso de Soriano et al.⁴⁴.

a 0,15 l), B (3 maniobras aceptables y con una diferencia entre los 2 mejores FVC y FEV₁ igual o inferior a 0,2 l) o C (2 maniobras aceptables y entre los 2 mejores FVC y FEV₁ una diferencia igual o inferior a 0,2 l)¹⁵. Para la interpretación de la exploración se utilizarán los valores de referencia GLI³⁵ y, siguiendo las directrices ATS/ERS, la prueba de broncodilatadores será considerada positiva cuando el FEV₁ o la FVC aumenten más de 200 ml y más del 12% con respecto a su valor previo¹⁶.

El control de calidad en la medición es esencial para la obtención de resultados válidos y reproducibles en cualquier estudio, incluyendo los estudios observacionales de prevalencia como EPISCAN II. Diversos elementos constituyen fuentes de variabilidad de los resultados: el paciente, el técnico (y su entrenamiento) y la calidad y mantenimiento de los equipos de medición. Todos deben ser controlados según la normativa STROBE¹¹. Como ejemplos, debe asegurarse seguir: 1) las indicaciones previas al examen (p. ej., no fumar y evitar el uso de medicación broncodilatadora antes de realizar la espirometría), con el fin de disminuir las fuentes de variabilidad dependientes de la colaboración del paciente; 2) ejecución de la prueba de acuerdo con el protocolo y las normas internacionales (p. ej., impedancia, etc.); 3) interpretación de los resultados utilizando ecuaciones de referencia apropiadas (varias ecuaciones descritas posteriormente); 4) calibración de los equipos (volumen y analizadores), y 5) control de calidad de los analizadores (controles biológicos, simulador).

Las limitaciones de EPISCAN II son las propias de un diseño transversal, que permitirá estimar la prevalencia de EPOC a nivel poblacional y hacer una descripción de la enfermedad, pero no permitirá analizar cómo evolucionan los pacientes con relación a la enfermedad ni con relación a variables como la CVRS, entre otras. Otra de las limitaciones del diseño transversal es que, aunque permite realizar estimaciones de prevalencia como las referidas en este estudio, así como relaciones entre determinados factores, no permite establecer asociaciones de causalidad con otras variables. Pese a estas limitaciones, se ha optado por este diseño para facilitar la participación de individuos que no forman parte de la población hospitalaria, sino de la población general, y su comparación con IBERPOC, EPISCAN y otros⁴³.

Tal como se ha mencionado antes, se han realizado 2 estudios previos de ámbito nacional con una diferencia de 10 años, IBERPOC⁶ y EPISCAN⁷. Aunque la diferencia en la prevalencia de EPOC en estos 2 estudios parece aparentemente menor, un 9,1 y un 10,2%, respectivamente, su comparación formal indica un descenso objetivo de la EPOC si es definida según los mismos criterios espirométricos⁴⁴ (fig. 3) que se acompaña también a un descenso generalizado de la mortalidad por EPOC a nivel nacional, europeo⁴⁵ y mundial¹¹.

Las variaciones en la prevalencia de la EPOC son un reflejo en nuestro medio de la exposición acumulada al consumo de tabaco. Durante la última década, las políticas sanitarias han cambiado con la vigencia de la ley antitabaco Ley 28/2005 de 2006 y la posterior modificación de 2011 por la Ley 42/2010⁴⁶. Muy probablemente, estas medidas sanitarias de prevención primaria son una importante causa contribuyente a la disminución en la prevalencia de la EPOC, puesto que el tabaco en nuestro medio sigue siendo la principal causa de la EPOC. Otro hallazgo destacado que detectaron ambos estudios fue el infradiagnóstico, fenómeno prácticamente universal en la EPOC⁴⁵. Sería deseable que en este nuevo estudio nos encontráramos con un descenso de este infradiagnóstico y sin sobrediagnóstico⁴⁷. El diagnóstico de EPOC en estadios tempranos permite realizar medidas terapéuticas y de prevención, impidiendo que la enfermedad progrese hacia estadios más avanzados que conllevan mayor discapacidad y gasto económico sanitario^{1,2}.

Por otra parte, desde el primer estudio EPISCAN han aparecido formas de consumo de tabaco sin combustión como el cigarrillo electrónico y será interesante valorar el impacto que ha tenido este dispositivo en el tabaquismo de la población y en el desarrollo de enfermedad pulmonar.

Tal como se realizó en un anterior análisis entre IBERPOC y el primer EPISCAN⁴⁴, una futura comparación de los cambios en los nuevos resultados EPISCAN II con respecto a los de IBERPOC y EPISCAN no puede realizarse directamente, y conllevará un proceso de traducción e interpretación de todos los datos, pues los umbrales de edad en cada estudio, algunos cambios de protocolo en la realización de maniobras de espirometría y prueba broncodilatadora, y las ecuaciones de referencia, son diferentes en los 3 estudios.

Una antigua quimera de los neumólogos y otros especialistas en EPOC siempre ha sido hallar un marcador biológico. Aunque los marcadores sanguíneos no han sido de utilidad hasta el momento, tal vez haya que explorar nuevos parámetros o bien buscar biomarcadores de imagen como pueden ser las alteraciones de la vía aérea o la presencia precoz de enfisema con exploración funcional normal.

Si bien la EPOC es una importante causa de mortalidad, no lo es menos el cáncer de pulmón, cuyo diagnóstico sigue realizándose en estadios demasiado avanzados, lo que implica opciones terapéuticas no curativas. Por ello, dado que los factores de riesgo son comunes y que el tener EPOC incrementa el riesgo de cáncer de pulmón comparado con fumadores sin EPOC, utilizar en este estudio las técnicas de imagen puede permitirnos detectar neoplasias de pulmón en estadios iniciales.

Como conclusión, EPISCAN II actualizará la prevalencia, distribución y determinantes de la EPOC en nuestro país, y por primera vez permitirá comparar resultados espirométricos y otros aspectos de la EPOC en las 17 CC. AA: de España.

Puntos destacados

1. Es importante actualizar los datos de prevalencia y determinantes de la EPOC de forma periódica.
2. EPISCAN II estimará la prevalencia de EPOC en la población de 40 años o más en las 17 CC. AA.
3. El tamaño muestral estimado de 10.200 participantes permitirá medir el problema y sus determinantes.

Financiación

EPISCAN II está financiado por GSK (GSK ID: 205932; NCT03028207).

Conflicto de intereses

Inmaculada Alfageme declara haber participado en conferencias, comités asesores y consultorías durante el período 2014-2018 patrocinado por AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Esteve, GEBRO, Grifols, GSK, Novartis, Pfizer, Roche y TEVA.

Pilar de Lucas declara no tener ningún conflicto de intereses en los últimos 3 años.

Julio Ancochea declara haber recibido honorarios por impartir conferencias, moderaciones, asesoría científica o participación en estudios clínicos durante el período 2014-2018, por parte de Air Liquide, Almirall, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Esteve, Ferrer, GSK, Linde Healthcare, Menarini, Mundipharma, Novartis, Roche, Rovi, Sandoz y Teva.

Marc Miravittles ha recibido honorarios como ponente de Boehringer Ingelheim, Chiesi, Cipla, Menarini, Rovi, Bial, CSL Behring, Grifols, Novartis y Zambón; honorarios de consultoría de Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Bial, Gebro Pharma, CSL Behring, Laboratorios Esteve, Mereo Biopharma, Verona Pharma, pH Pharma, Novartis, Grifols y Teva; y ayudas para la investigación de GlaxoSmithKline and Grifols.

Juan José Soler-Cataluña declara haber recibido honorarios por impartir conferencias, asesoría científica o participación en estudios clínicos por parte de Air Liquide, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Esteve, Ferrer, GSK, Menarini, Mundipharma, Novartis, Rovi, Sandoz, Teva y Zambón.

Francisco García-Río declara haber recibido honorarios, desde 2014 hasta la fecha, por impartir conferencias, asesoría científica, participación en estudios clínicos o redacción de publicaciones de (orden alfabético): AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Esteve, GEBRO, GlaxoSmithKline, Linde, Menarini, Novartis, Rovi y Teva.

Ciro Casanova, en los últimos tres años, ha recibido honorarios por impartir conferencias, asesoría científica, participación en estudios clínicos o redacción de publicaciones para (orden alfabético): AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Esteve, Gebro, GlaxoSmithKline, Menarini, Novartis, Rovi y Teva.

José Miguel Rodríguez González-Moro declara que, en los últimos tres años, ha recibido honorarios por impartir conferencias, asesoría científica y participación en estudios clínicos para (orden alfabético): AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Esteve, GlaxoSmithKline, Menarini, Novartis, Orion, Rovi, Teva y Zambón.

Borja G. Cosío, en los últimos tres años, ha recibido honorarios por impartir conferencias, asesoría científica, participación en estudios clínicos o redacción de publicaciones para (orden alfabético): AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Esteve, GlaxoSmithKline, Menarini, Novartis, Rovi, Teva y Zambón.

Guadalupe Sánchez es empleada por GSK.

Joan B. Soriano declara haber recibido financiación de investigación desde 2014 hasta la fecha de Linde a través del Hospital Universitario de La Princesa, y que ha participado en conferencias, comités asesores y consultorías durante el período 2014-2018 patrocinado por Almirall, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, CHEST, Chiesi, ERS, Esteve, GEBRO, Grifols, GSK, Linde, Lipopharma, Mundipharma, Novartis, Pfizer, RiRL, Rovi, Sandoz, SEPAR y Takeda.

Agradecimientos

Debe agradecerse la participación voluntaria de todas las personas elegidas aleatoriamente en el muestreo de EPISCAN II. Se agradece explícitamente la colaboración de Mónica Sarmiento de IQVIA, y de Maria Victoria Pardo, Miguel Pascual y David Banas de GSK. EPISCAN II está financiado por GSK.

Apéndice.

Comité científico: Inmaculada Alfageme, Pilar de Lucas, Julio Ancochea, Marc Miravittles, Juan José Soler-Cataluña, Francisco García Río, Ciro Casanova, José Miguel Rodríguez González-Moro, Borja Cosío, Guadalupe Sánchez y Joan B Soriano

Investigadores principales, colaboradores y centros participantes

CC. AA.	Centro	Equipo investigador
Madrid	H. La Princesa	Julio Ancochea Bermudez (IP) / Elena García Castillo / Claudia Valenzuela
Castilla y León	H. U. de Burgos	Ana Pueyo Bastida (IP) / Lourdes Lázaro Asegurado / Luis Rodríguez Pascual / M. José Mora
Aragón	H. Gral. San Jorge	Luis Borderías Clau (IP) / Lourdes Arizón Mendoza / Sandra García
Extremadura	H. San Pedro de Alcántara	Juan Antonio Riesco Miranda (IP) / Julián Grande Gutiérrez / Jesús Agustín Manzano / Manuel Agustín Sojo González
Castilla y León	H. Clínico U. de Salamanca	Miguel Barrueco Ferrero (IP) / Milagros Rosales
Galicia	H. Álvaro Cunqueiro	José Alberto Fernández Villar (IP) / Cristina Represas / Ana Priegue / Isabel Portela Ferreiro / Cecilia Mouronte Roibás / Sara Fernández García
I. Baleares	H. Son Espases	Borja G Cosío (IP) / Rocío Cordova Díaz / Nuria Toledo Pons / Margalida Llabrés
Aragón	H. U. Miguel Servet	José María Marín Trigo (IP) / Marta Forner / Begoña Gallego / Pablo Cubero / Elisabet Vera
C. Valenciana	H. Arnau de Vilanova (Valencia)	Juan José Soler Cataluña (IP) / M. Begoña Picurelli Albero / Noelia González García
Andalucía	H. Virgen de la Macarena	Agustín Valido Morales (IP) / Carolina Panadero / Cristina Benito Bernáldez / Laura Martín -Bejarano y María Velarde
Murcia	H. Gral. U. Santa Lucía (Cartagena)	Antonio Santa Cruz Siminiani (IP) / Carlos Castillo Quintanilla / Rocío Ibáñez Meléndez / José Javier Martínez Garcerán / Desirée Lozano Vicente / Pedro García Torres / María del Mar Valdivia
Navarra	Clínica Universidad de Navarra	Juan Pablo de Torres Tajés (IP) / Montserrat Cizur Girones / Carmen Labiano Turrillas
La Rioja	H. de San Pedro (Logroño)	Carlos Ruiz Martínez (IP) / Elena Hernando / Elvira Alfaro / José Manuel García / Jorge Lázaro
País Vasco	H. Santiago Apóstol (H. Txagorritxu)	David Bravo (IP) / Laura Hidalgo / Silvia Francisco Terreros / Iñaki Zorrilla / Ainara Alonso Colmenero
Asturias	H. Central de Asturias	Cristina Martínez González (IP) / Susana Margon / Rosirys Guzman Taveras / Ramón Fernández / Alicia Álvarez
Cantabria	H. de Valdecilla (Servicio de Neumología en el H. Santa Cruz de Liencres)	José Ramón Agüero Balbín (IP) / Juan Agüero Calvo
Cataluña	H. U. Vall d'Hebron	Jaume Joan Ferrer Sancho (IP) / Esther Rodríguez González / Eduardo Loeb
Castilla-La Mancha	H. U. de Guadalajara	José Luis Izquierdo Alonso (IP) / M. Antonia Rodríguez García
I. Canarias	H. U. de Tenerife	Juan Abreu González (IP) / Candelaria Martín García / Rebeca Muñoz / Haydée Martín García

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2018.05.011>.

Bibliografía

- Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía española de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (GesE-POC) 2017. Tratamiento farmacológico en fase estable. Arch Bronconeumol. 2017;53:324–35.
- Vogelmeier CF, Criner GJ, Martínez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Informe 2017 de la Iniciativa Global para el Diagnóstico, Tratamiento y Prevención de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica: Resumen Ejecutivo de GOLD. Arch Bronconeumol. 2017;53:128–49.
- Soriano JB, Zielinski J, Price D. Screening for and early detection of chronic obstructive pulmonary disease. Lancet. 2009;374:721–32.
- Sobradillo-Peña V, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: Results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. Chest. 2000;118:981–9.
- Miravittles M, García-Río F, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sánchez G, Sobradillo V, et al. Prevalence of COPD in Spain: Impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. Thorax. 2009;64:863–8.
- Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muiño A, Lopez MV, Valdivia G, et al., PLATINO Team. Chronic obstructive pulmonary disease in 5 Latin American cities (the PLATINO study): A prevalence study. Lancet. 2005;366:1875–81.
- López Varela MV, Montes de Oca M, Halbert R, Muiño A, Tálamo C, Pérez-Padilla R, et al., en representación del Equipo PLATINO. Comorbilidades y estado de salud en individuos con y sin EPOC en 5 ciudades de América Latina: estudio PLATINO. Arch Bronconeumol. 2013;49:468–74.
- Soriano JB, Miravittles M. Datos epidemiológicos de EPOC en España. Arch Bronconeumol. 2007;43 Supl. 1:2–9.
- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012;15:2095–128.
- GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet Respir Med. 2017;5:691–706.
- Disponibile en: <https://stroke-statement.org/index.php?id=stroke-home>.
- Charlson ME, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. J Clin Epidemiol. 1994;47:1245–51.
- de Torres JP, Casanova C, Marín JM, Pinto-Plata V, Divo M, Zulueta JJ, et al. Prognostic evaluation of COPD patients: GOLD 2011 versus BODE and the COPD comorbidity index COTE. Thorax. 2014;69:799–804.
- Bestall C, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 1999;54:581–6.
- García-Río F, Calle M, Burgos F, Casan P, del Campo F, Galdiz JB, et al. Espirometría. Arch Bronconeumol. 2013;49:388–401.
- Brusasco V, Crapo R, Viegi G; American Thoracic Society; European Respiratory Society. Coming together: The ATS/ERS consensus on clinical pulmonary function testing. Eur Respir J. 2005;26:1–2.
- MacIntyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CPM, Brusasco V, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. Eur Respir J. 2005;26:720–35.
- Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. Med Sci Sports Exerc. 1982;14:377–81.
- Owring AM, Etemad-Rezai R, McCormack DG, Cunningham IA, Parraga G. Computed tomography density histogram analysis to evaluate pulmonary emphysema in ex-smokers. Acad Radiol. 2013;20:537–45.
- Galban C, Han M, Boes J, Chughtai K, Meyer C, Johnson T, et al. Computed tomography-based biomarker provides unique signature for diagnosis of COPD phenotypes and disease progression. Nat Med. 2012;18:1711–5.
- Nambu A, Zach J, Schroeder J, Jin G, Kim SS, Kim YI, et al. Quantitative computed tomography measurements to evaluate airway disease in chronic obstructive pulmonary disease: Relationship to physiological measurements, clinical index and visual assessment of airway disease. Eur J Radiol. 2016;85:2144–51.
- Patente de QUIBIM, S.L. (100,0%) Plaza de la Legión Española N° 4, entresuelo 46010 Valencia ES. Número de patente ES 2 530 424 A1. Método de segmentación por umbral adaptativo variable para la obtención de valores de referencia del aire corte a corte en estudios de imagen por tomografía computarizada.
- Agustí A, Soler JJ, Molina J, Muñoz MJ, García-Losa M, Roset M, et al. Is the CAT questionnaire sensitive to changes in health status in patients with severe COPD exacerbations? COPD. 2012;9:492–8.

24. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67:361–70.
25. Quintana JM, Padierna A, Esteban C, Arostegui I, Bilbao A, Ruiz I. Evaluation of the psychometric characteristics of the Spanish version of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand.* 2003;107:216–21.
26. De Abajo S, Larriba R, Márquez S. Validity and reliability of the Yale Physical Activity Survey in Spanish elderly. *J Sports Med Phys Fitness.* 2001;41:479–85.
27. Donaire-González D, Gimeno-Santos E, Serra I, Roca J, Balcells E, Rodríguez E, et al. Validación del cuestionario de actividad física de Yale en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol.* 2011;47:552–60.
28. Minette A, et al. Cuestionario CECA para el estudio de los síntomas respiratorios, 1987. 3.^a ed. Luxemburgo: Comisión de las Comunidades Europeas; 1988.
29. Lobo A, Ezquerro J, Gómez F, Sala JM, Seva A. El «Mini-Examen Cognoscitivo»: un test sencillo, práctico, para detectar alteraciones intelectivas en pacientes médicos. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr.* 1979;3:189–202.
30. Folstein MF, Folstein S, Mchugh PR. Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinicians. *J Psych Res.* 1975;12:189–98.
31. Fagerstrom KO, Schneider NG. Measuring nicotine dependence: A review of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *J Behav Med.* 1989;12:159–82.
32. Becoña E, Gómez-Durán B, Alvarez-Soto E, García MP. Scores of Spanish smokers on Fagerström's Tolerance Questionnaire. *Psychol Rep.* 1992;71:1227–33.
33. Jiménez-Ruiz CA, Masa F, Miravittles M, Gabriel R, Viejo JL, Villasante C, et al. Smoking characteristics: Differences in attitudes and dependence between healthy smokers and smokers with COPD. *Chest.* 2001;119:1365–70.
34. Prochaska JO, DiClemente CC. Stages of change in the modification of problem behaviors. En: Hersen M, Eisler RM, Miller PM, editores. *Progressing behavior modification.* Sycamore (IL): Sycamore Press; 1992. p. 184–214.
35. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole T, Baur X, Hall GL, Culver BH, ERS Global Lung Function Initiative. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: The global lung function 2012 equations. *Eur Respir J.* 2012;40:1324–43.
36. Cabrera López C, Juliá Serdá G, Cabrera Lacalzada C, Martín Medina A, Gullón Blanco JA, García Bello MA, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in the Canary Islands. *Arch Bronconeumol.* 2014;50:272–7.
37. Llordés M, Jaén A, Almagro P, Heredia JL, Morera J, Soriano JB, et al. Prevalence, risk factors and diagnostic accuracy of COPD among smokers in primary care. *COPD.* 2015;12:404–12.
38. Soriano JB, Molina J, Miravittles M. Combining case-finding methods for COPD in primary care: A large, two-stage design study. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2018;22:106–11.
39. Calle M, Rodríguez JL, Gómez MJ. Ansiedad y EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2009;45:51–3.
40. Ferrer M, Villasante C, Alonso J, Sobradillo V, Gabriel R, Vilagut G, et al. Interpretation of a life scores from the St George's Respiratory Questionnaire. *Eur Respir J.* 2002;19:405–13.
41. Fernández Vargas AM, Bujalance Zafrá MJ, Leiva Fernández F, Martos Crespo F, García Ruiz A, Pradós Torres D. Salud autopercibida, apoyo social y familiar de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Aten Primaria.* 2001;9:579–87.
42. Lin FJ, Pickard AS, Krishnan JA, Joo MJ, Au DH, Carson SS, et al., CONCERT Consortium. Measuring health-related quality of life in chronic obstructive pulmonary disease: Properties of the EQ-5D-5L and PROMIS-43 short form. *BMC Med Res methodol.* 2014;14:78.
43. Lamprecht B, Soriano JB, Studnicka M, Kaiser B, Vanfleteren LE, Gnatiuc L, et al. Determinants of underdiagnosis of COPD in national and international surveys. *Chest.* 2015;148:971–85.
44. Soriano JB, Ancochea J, Miravittles M, García-Río F, Duran-Tauleria E, Muñoz L, et al. Recent trends in COPD prevalence in Spain: A repeated cross-sectional survey 1997–2007. *Eur Respir J.* 2010;36:758–65.
45. López-Campos JL, Ruiz-Ramos M, Soriano JB. Mortality trends in chronic obstructive pulmonary disease in Europe, 1994–2010: A joinpoint regression analysis. *Lancet Respir Med.* 2014;2:54–62.
46. Ley 42/2010, de 30 de diciembre de 2010, por la que se modifica la Ley 28/2005, de 26 de diciembre, de medidas sanitarias frente al tabaquismo y reguladora de la venta, el suministro, el consumo y la publicidad de los productos del tabaco [consultado Abr 2018]. Disponible en: [w@www.boe.es](http://www.boe.es).
47. Fernández-Villar A, Soriano JB, López-Campos JL. Overdiagnosis of COPD: Precise definitions and proposals for improvement. *Br J Gen Pract.* 2017;67:183–4.